

Национальный институт рака, Киев

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ: НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ И ИХ ЭВОЛЮЦИЯ



И.А. Крячок

Адрес:
Крячок Ирина Анатольевна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
E-mail: irina.kryachok@unci.org.ua

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, фактор риска, химиотерапия.

В данной статье представлен обзор современных возможностей и алгоритмов лечения хронического лимфолейкоза. Проанализированы подходы к терапии в эволюционном аспекте. Освещены рекомендации лечебной тактики данного заболевания с учетом возраста, стадии, сопутствующих заболеваний и факторов риска. Представлены новые возможности в перспективном лечении хронического лимфолейкоза.

Выбор тактики лечения больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) зависит от распространенности опухолевого процесса, возраста пациента, наличия симптомов активности патологического процесса, наличия и тяжести сопутствующей патологии, биологических характеристик опухоли. С учетом этих факторов можно разделить подходы к терапии пациентов с ХЛЛ на несколько категорий: терапия больных на ранних стадиях без признаков прогрессирования заболевания; терапия больных молодого возраста с распространенными стадиями заболевания без наличия тяжелой сопутствующей патологии; терапия больных пожилого возраста/терапия больных молодого возраста с распространенными стадиями заболевания с наличием тяжелой сопутствующей патологии; терапия больных очень высокого риска.

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ НА РАННИХ СТАДИЯХ БЕЗ ПРИЗНАКОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В отличие от других лейкозов, ХЛЛ не всегда требует немедленного начала терапии. Метаанализ исследований, в рамках которых изучали данный вопрос, показал, что не было выявлено существенных статистических различий в выживаемости пациентов, которым была начата терапия с момента установления диагноза, по сравнению с теми, у которых терапия была отложена до появления клинически значимых симптомов [1].

Следует отметить, что включение пациентов в эти исследования проводилось без учета групп риска, и лечение предусматривало использование только

алкилирующего агента (хлорамбуцил из наблюдение).

В нескольких других исследованиях была сделана попытка переоценки этого подхода с учетом стратификации по группам риска. Пациентов группы высокого риска рандомизировали в группы наблюдения и лечения, но с использованием более новых, флударабин-содержащих схем лечения. Полученные результаты дали основания полагать, что необходимость начала лечения при ХЛЛ возникает только при активном проявлении заболевания (быстрое прогрессирование, спленомегалия, наличие большой опухолевой массы, компрессионный синдром, угнетение ростков кроветворения) [1]. Таким образом, в настоящее время показаниями к началу терапии согласно рекомендациям рабочей группы по ХЛЛ (IWCLL — International Workshop on CLL) является наличие активных симптомов болезни: В-симптомы, гиперлейкоцитоз, период удвоения лейкоцитов <6 мес, цитопения, прогрессирующая гепатоспленомегалия и лимфаденопатия.

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ БЕЗ НАЛИЧИЯ ТЯЖЕЛОЙ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

Эффективность алкилирующих препаратов в монорежиме достаточно невысока: общая эффективность при применении хлорамбуцила составляет 50–60% преимущественно за счет частичной ремиссии. Достичь полного ответа (ПО) удастся крайне редко, не более чем у 3–4% больных [2].

Пуриновый аналог флударабин, появившийся в клинической практике в конце 90-х годов, продемонстрировал эффективность, которая значительно превышала эффективность алкилирующих препаратов. Более того, впервые в истории лечения ХЛЛ с применением флударабина стало возможным достижение ПО у трети больных [3, 4].

На основании результатов, полученных К. R. Rai и соавторами, по оценке сравнительной эффективности хлорамбуцила и флударабина в пользу последнего [3], другие исследователи в попытках повысить его эффективность изучили преимущества тех или иных комбинаций флударабина и других химиотерапевтических агентов. Наиболее успешным оказалось сочетание FC (флударабин, циклофосфамид) [4–8].

Как свидетельствуют данные, представленные в **таблице**, эффективность комбинации FC (флударабин 25 мг/м² в 1–3-й день внутривенно, циклофосфамид 200 мг/м² в 1–3-й день внутривенно) составляет 74–95%, при этом ПО достигнуто у 23–38% больных, что существенно выше, чем при применении флударабина в монорежиме.

Таблица. Эффективность режимов химиотерапии в лечении пациентов с ХЛЛ [6–8]

Режимы (n)	Chl 387	F 194	FC 196	F 137	FC 141	F 182	FC 180
Возраст	65	64	65	61	61	59	58
Стадии Rai III–IV, Binet C (%)	31	29	30	42	44	41	39
Токсичность, 3/4, ANC (%)	28	41	56	63	69	26	56
ПО, %	7	15	38	5	23	7	24
ОО, %	72	80	94	59	74	83	95
Медиана ВБП (мес)	20	23	43	19,2	31,6	20	48

Тут и далее: ОО — общий ответ; ВБП — выживаемость без прогрессирования.

Использование флударабин-содержащих режимов впервые в истории лечения пациентов с ХЛЛ привело к существенному улучшению ОО на терапию, возможности достижения полной ремиссии, а также улучшению ВБП, чего ранее не удавалось достигнуть при применении алкилирующих препаратов в монорежиме, а также в составе схем полихимиотерапии (ПХТ) (СОР, СНОР) [9].

Дальнейшим шагом в разработке новых методов терапии при ХЛЛ стало добавление к флударабин-содержащим режимам моноклонального антитела к антигену CD20 — ритуксимаба. Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/че-

ловека, обладающее специфичностью к CD20-антигену, выявляемому на поверхности В-лимфоцитов. По структуре ритуксимаб относится к иммуноглобулинам класса G1 (IgG1 каппа), его молекула содержит мышьиные варибельные фрагменты легких и тяжелых цепей и человеческий постоянный сегмент.

Ретроспективная оценка эффективности флударабина в сочетании с ритуксимабом (FR) в двух исследованиях (CALGB 9712, n=104) и (CALGB 9011, n=178) показала, что у пациентов, получавших FR, значительно лучше показатели ВБП (p<0,0001) и ОВ (p=0,0006) по сравнению с больными, которые получали флударабин в монорежиме. Количество инфекционных осложнений было сопоставимо в обеих группах [10–13].

В настоящее время золотым стандартом первой линии терапии для лечения большинства больных ХЛЛ [14] является комбинированная терапия флударабином с циклофосфамидом и ритуксимабом (FCR).

Данный стандарт терапии ХЛЛ стал результатом исследований, проведенных в MD Anderson Center (США) в 1999–2003 гг. По результатам данного исследования, комбинация флударабина (25 мг/м² в 1–5-й день внутривенно), циклофосфамида (200 мг/м² в 1–5-й день внутривенно) и ритуксимаба (375 мг/м² в 1-й день внутривенно) эффективна в 95% случаев, при этом в 71% — за счет ПО у первичных больных. При использовании данной комбинации в терапии рефрактерных больных или при рецидиве заболевания общая эффективность составляет около 70%, вероятность достижения ПО — 25% [15, 16].

Применение такой комбинации впервые за многие годы привело к улучшению общей выживаемости (ОВ). По данным С. S. Tam, 6-летняя общая и бессобытийная выживаемость при использовании комбинации флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб составила 77 и 51% соответственно [17–19].

Данные, полученные американскими учеными, в последующем были подтверждены результатами исследования CLL8 II фазы, проведенного немецкой исследовательской группой (German CLL Study Group — GCLLSG). В данном исследовании сравнивали эффективность и токсичность режимов FC и FCR, вследствие чего выявлено значительное повышение частоты достижения ПО (в группе химиоиммунотерапии этот показатель достигал 44%, а в группе без применения ритуксимаба — 22%), улучшение медианы ВБП (65% в группе FCR и 45% в группе FC соответственно) и ОВ (87 и 83% соответственно) [20]. Следует отметить, что данный режим обладает значитель-

ным профилем токсичности, в связи с чем его можно применять только у пациентов с ХЛЛ без выраженных сопутствующих заболеваний [14] (в исследовании CLL8 были включены те пациенты, у которых показатель по шкале CIRS (Cumulative Illness Rating Score) был ≤6) [20, 21].

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ С НАЛИЧИЕМ ТЯЖЕЛОЙ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ/ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

У пациентов пожилого возраста с отягощенным сопутствующим анамнезом в качестве терапии первой линии широко применяют алкилирующий препарат хлорамбуцил. GCLLSG инициировала исследование III фазы по изучению сравнительной эффективности хлорамбуцила и флударабина как терапии первой линии у пациентов в возрасте 65–80 лет [14]. 193 пациента (медиана возраста 70 лет) были рандомизированы в 2 группы: для получения флударабина (25 мг/м² в течение 5 дней внутривенно каждые 28 дней, 6 курсов) или хлорамбуцила (0,4 мг/кг массы тела с увеличением до 0,8 мг/кг каждые 15 дней, в течение 12 мес). В группе пациентов, получающих флударабин, зафиксирован более высокий уровень ОО и ПО (72% против 51%, p=0,003; 7% против 0%, p=0,011). Однако существенной разницы показателя ВБП не отмечали (19 мес в группе флударабина, 18 мес в группе хлорамбуцила; p=0,7). Кроме того, продемонстрировано, что применение флударабина не улучшает ОВ (46 мес в группе флударабина и 64 мес — в группе хлорамбуцила; p=0,15). В то же время хлорамбуцил обладает значительно меньшей гематологической токсичностью по сравнению с флударабином. Таким образом, в настоящее время хлорамбуцил можно применять для лечения пациентов, которым не показано назначение схем, включающих флударабин (в монорежиме или в комбинации с другими препаратами).

Эффективной также является комбинированная терапия на основе хлорамбуцила. Так, P. Hillmen и его коллеги из Национального института рака Великобритании (National Cancer Research Institute — NCRI) провели открытое мультицентровое исследование II фазы (CLL-208) с целью оценить токсичность и переносимость добавления ритуксимаба к хлорамбуцилу для лечения пациентов с ХЛЛ и определить ответ на терапию в сравнении с монотерапией хлорамбуцилом [22].

Пациенты получали 6 циклов ритуксимаба (375 мг/м² внутривенно в 1-й день 1-го цикла; 500 мг/м² в 1-й день 2–6-го циклов) в сочетании с хлорамбуцилом (10 мг/м²/сут с 1-го по 7-й день) каждые 28 дней. Результаты относительно эффективности лечения сравнивали с соответствующими историческими данными британского исследования LRF CLL-4, в рамках которого пациенты получали монотерапию хлорамбуцилом в аналогичных дозах. У 92% пациентов были зафиксированы осложнения терапии (в большинстве случаев I–II степени тяжести). Наиболее частыми осложнениями III–IV степени были нейтропения, лейкопения и анемия. В общей сложности зарегистрировано 57 серьезных осложнений терапии у 39 пациентов. Нейтропения была наиболее частым серьезным осложнением (у 5 пациентов), как и нейтропенический сепсис (у 4 пациентов). ОО составил 80%, среди них 12% пациентов достигли ПО, 68% — частичного ответа (ЧО), и у 17% зафиксирована стабилизация или прогрессирование заболевания; ни у одного больного не отмечено молекулярной ремиссии. Уровень ОО в этом исследовании у больных, получавших терапию по схеме ритуксимаб + хлорамбуцил, был на 14% выше, чем в соответствующей подгруппе исследования CLL-4, в которой получали монотерапию хлорамбуцилом; следовательно, терапия ритуксимаб + хлорамбуцил обеспечивает лучший ответ по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом. Медиана ВВП составляет 23,9 мес, в то время как в группе сравнения, в которой пациенты получали монотерапию хлорамбуцилом, — 18 мес.

Эти данные подтверждают, что у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших терапию, которым назначение более интенсивных режимов проблематично (например FCR), комбинация ритуксимаб + хлорамбуцил характеризуется хорошей переносимостью и приемлемой токсичностью (незначительно больше эпизодов нейтропении) и обеспечивает более высокий уровень ОО по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом; при этом данный показатель ниже, чем при использовании режима FCR.

В настоящее время ведется рандомизированное исследование III фазы по изучению комбинации ритуксимаб + хлорамбуцил у пациентов пожилого возраста с наличием сопутствующей патологии, организованное German CLL Study Group (CLL-11 trial) [22].

Расширение возможностей терапии ХЛЛ связано также с появлением на фармацевтическом рынке препарата бендамустин. Бендамустин является химиопрепаратом, структурно сходным с алкилирующими препаратами и ана-

логами пурина. Однако бендамустин обладает особым механизмом действия, включающим в себя индукцию TP53-зависимого апоптоза, исходное удаление ДНК-восстановительного пути (лекарственное средство вызывает поперечные сшивки, а также разрывы одной или обеих цепей ДНК, однако выраженность повреждений в данном случае является большей, часто необратимой, или требует продолжительного восстановления) и TP53-апоптозnezависимую митотическую гибель [23, 24]. Бендамустин прочно связывается с ДНК и продолжает оказывать противоопухолевое действие даже после того, как выводится из плазмы крови. Способность вызывать как апоптоз, так и блокирование митоза объясняет активность препарата в клеточных линиях с множественной лекарственной устойчивостью [23].

Бендамустин одобрен Европейским лекарственным агентством (European Medicines Agency — ЕМА) как препарат первой линии для лечения пациентов с ХЛЛ (стадия В/С по Binet), которым не показано назначение режимов химиотерапии, включающих флударабин. Особенностью данного препарата является то, что только незначительная часть препарата (3,8–16,3%) экскретируется через почки, благодаря чему он не оказывает отрицательного влияния на их функцию. Результаты исследований применения бендамустина у больных с различными нарушениями почечной функции демонстрируют его безопасность в этом отношении.

В 2009 г. W.U. Knauf и его коллеги опубликовали результаты исследования III фазы, в котором сравнивали эффективность бендамустина и хлорамбуцила у пациентов с впервые выявленным ХЛЛ в распространенных (Binet В или С) стадиях. Большинство пациентов были мужчинами (бендамустин — 63%; хлорамбуцил — 60,5%); средний возраст составлял 63,0 года в группе бендамустина и 63,6 года в группе хлорамбуцила. Пациенты были рандомизированы на группы получавших бендамустин и хлорамбуцил в пропорции 1:1 и стратифицированы по стадиям согласно Binet. У большинства больных установлено стадию В ХЛЛ (бендамустин — 71,6%, хлорамбуцил — 70,7%), у остальных — стадию С. Бендамустин назначали внутривенно в течение 30 мин в дозе 100 мг/м²/сут в 1–2-й день каждые 4 нед. Хлорамбуцил назначали перорально в дозе 0,8 мг/кг в 1-й и 15-й дни (или в дробных дозах в 1–2-й и 15–16-й дни каждые 4 нед). Из 319 рандомизированных пациентов полного или частичного ответа достигли 110 (68%) из 162 в группе бендамустина и 48 (31%) из 157 в группе хлорамбуцила (p=0,0001). Уро-

вень ПО оказался значительно выше при применении бендамустина (31% против 2%). Медиана ВВП составила 21,6 мес в основной группе и лишь 8,3 мес в группе хлорамбуцила (p=0,0001). Применение бендамустина также ассоциировалось с увеличением продолжительности ремиссии (в среднем 21,8 мес) по сравнению с хлорамбуцилом (8,0 мес) [25].

В 2010 г. авторы опубликовали обновленные данные контрольного анализа. Длительность ремиссии у пациентов, которые получали бендамустин, составила 21,2 мес, в то время как в группе хлорамбуцила — всего 8,8 мес (p<0,0001). Профиль токсичности был несколько выше при лечении бендамустином, но оказался достаточно приемлемым [26].

Согласно Американским и Европейским рекомендациям, бендамустин в качестве монотерапии или как компонент комбинированной терапии рекомендован для лечения пациентов с ХЛЛ, включая тех, кому показана (моложе 70 лет и/или без значимых сопутствующих заболеваний) и не показана терапия на основе флударабина (наличие сопутствующих заболеваний и/или возраст старше 70 лет) [27, 28].

W.U. Knauf и его коллеги продолжили начатое исследование III фазы по изучению эффективности бендамустина в сравнении с хлорамбуцилом у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечения. Медиана ОВ в группе терапии бендамустином на момент публикации результатов исследования не была достигнута, а в группе хлорамбуцила составила 78,8 мес. Статистически значимых различий медианы ОВ в зависимости от стадии по Binet не выявлено (p=0,1801). В этом исследовании проанализирован также показатель ОВ в группах больных в возрасте старше и младше 65 лет. Медиана ОВ в данной подгруппе пациентов, получавших терапию бендамустином и хлорамбуцилом, статистически на период оценки результатов не отличалась (72,8 и 64,5 мес у больных в возрасте старше 65 лет) [29].

Кроме того, отдельно проведен анализ ОВ в группах пациентов, достигших и не достигших объективного и полного ответа. Установлено, что медиана ОВ значительно выше в группе больных, у которых получен объективный ответ (как полный, так и частичный), по сравнению с группой пациентов, не достигших ответа. Медиана ОВ была также значительно выше у больных, достигших ПО, по сравнению с теми пациентами, у которых ПО не получен. Медиана времени до следующего лечения была значительно выше в группе пациентов, получавших бендамустин, по сравнению с группой боль-

ных, которых лечили хлорамбуцилом (31,7 и 10,1 мес соответственно).

Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что при терапии больных ХЛЛ с применением бендамустина достигнуто статистически значимое, более чем двукратное повышение показателя ВВП и приблизительно трехкратное увеличение медианы времени до следующего курса лечения по сравнению с приемом хлорамбуцила пациентами с ХЛЛ, ранее не получавшими лечения.

Достижение ПО, независимо от типа терапии первой линии, ассоциировалось со статистически значимым повышением медианы ОВ по сравнению с теми пациентами, у которых полного или объективного ответа достичь не удалось. Эти данные сопоставимы с результатами ключевого исследования CLL8 М. Hallek и соавторов 2010 г. [20], которые демонстрируют, что у большей части пациентов, достигших ПО, не отмечено прогрессирования заболевания по истечении 3 лет после рандомизации в отличие от тех, у кого был достигнут ЧО или не достигнут вовсе (76 vs 45%; $p < 0,0001$).

Следует также отметить, что бендамустин вызывает стойкую полную ремиссию. Среди пациентов, которые получали терапию бендамустином с начала исследования, у 21% регистрировали ПО даже через 54 мес наблюдения в соответствии с последним известным статусом заболевания. Бендамустин индуцирует более стойкий ответ по сравнению с хлорамбуцилом, поскольку значительно большему числу пациентов, получавших хлорамбуцил в качестве препарата первой линии, впоследствии в течение 54 мес наблюдения потребовалось назначение второй и последующих линий терапии по сравнению с группой больных, получавших бендамустин (78,3 vs 63,6%; $p = 0,004$).

Ввиду того, что ХЛЛ является неизлечимым заболеванием, максимальное увеличение интервалов между введением цитотоксических препаратов является первостепенной задачей для обеспечения должного уровня качества жизни. В этом контексте бендамустин также имеет преимущества, так как медиана времени до начала следующего лечения в данном исследовании была в среднем в 3 раза длиннее на фоне терапии бендамустином по сравнению с хлорамбуцилом (31,7 vs 10,1 мес; $p < 0,0001$).

Таким образом, бендамустин показал себя значительно более эффективным препаратом по сравнению с хлорамбуцилом, что подтверждается двукратным повышением частоты ПО, более чем двукратным повышением медианы ВВП и приблизительно трехкратным увеличением медианы време-

ни до начала следующего цикла лечения без снижения уровня качества жизни при его применении. Так, достигнутые результаты позволяют утверждать, что бендамустин следует рассматривать как более предпочтительный препарат по сравнению с хлорамбуцилом для терапии первой линии у больных ХЛЛ, которым не показано лечение по схеме FCR [29].

Изучение эффективности и безопасности бендамустина в комбинации с ритуксимабом ранее не леченных пациентов с ХЛЛ проведено К. Fischer и коллегами. В исследовании принимали участие 117 пациентов в возрасте от 34 до 78 лет. Проводили терапию по схеме BR (бендамустин в дозе 90 мг/м² в 1-й и 2-й дни курса и ритуксимаб в стандартной дозе 375 мг/м² в 0 день во время 1-ого курса ПХТ и в дозе 500 мг/м² — последующие 5 курсов). ОО составил 88%, уровень ПО достиг 23,1%, а ЧО — 64,9%. При этом 90% пациентов с делецией 11q; 94,7% — с трисомией 12; 37,5% — с делецией 17p и 89,4% — с немутированным IGHV-статусом ответили на лечение. Медиана наблюдения в исследовании составила 27,0 мес, медиана бессобытийной выживаемости — 33,9 мес, 90,5% пациентов были живы. Тяжелые инфекционные осложнения III–IV степени зафиксированы в 7,7% случаев. Осложнения в виде нейтропении, тромбоцитопении, анемии отмечали у 19,7; 22,2 и 19,7% пациентов. Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что применение бендамустина в комбинации с ритуксимабом обеспечивает высокую частоту ремиссий (88,0%), что сопоставимо с эффективностью FCR при меньшем количестве нежелательных явлений и оптимальном профиле безопасности [30, 31].

В 2009 г. были опубликованы данные применения режима FCR с редуцированными дозами циклофосфида и флударабина с целью снижения токсичности этого режима. FCR-Lite получали 50 ранее не леченных пациентов с ХЛЛ. У 20 больных терапию начато в I стадии заболевания по Rai, у 22 — во II стадии, у остальных зафиксировано III–IV стадию. Средний возраст пациентов составил 58 лет. Уровень ОО достиг 100%, ПО — 79%. Средняя продолжительность ответа составила 22,3 мес (5,2–42,5). Всего в 13% случаев терапия сопровождалась нейтропенией III–IV степени (по сравнению с традиционным режимом FCR, в котором данный показатель достигал 52%). FCR-Lite оказался достаточно эффективным и умеренно токсичным режимом ПХТ у первичных пациентов с ХЛЛ [32].

Также созданы новые моноклональные анти-CD20-антитела нового поколения — офатумумаб, обинутузумаб (GA101), велтузумаб. Проводятся клинические исследования по их изучению.

Офатумумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (изотип IgG1) к антигену CD20, относящееся ко второму поколению моноклональных антител. Препарат специфически связывается с эпитопом, который включает и малую, и большую внеклеточные петли молекулы CD20. Связывание офатумумаба с расположенным вблизи мембраны специфическим эпитопом молекулы CD20 вызывает связывание и активацию комплемента на поверхности клетки, что приводит к развитию комплементзависимой цитотоксической реакции и лизису опухолевой клетки. Продемонстрировано, что офатумумаб вызывает выраженный лизис клеток, сопровождающийся высоким уровнем экспрессии защитных белков комплемента. Кроме того, связывание офатумумаба приводит к гибели клеток также по механизму антителозависимой клеточной цитотоксичности. Показано, что офатумумаб вызывает лизис клеток как с высокой, так и с низкой экспрессией CD20, а также клеток, устойчивых к ритуксимабу. *In vitro* препарат продемонстрировал более высокую эффективность по отношению к клеткам ХЛЛ, чем ритуксимаб [33, 34].

Содержание В-лимфоцитов в крови больных лимфопрлиферативными заболеваниями снижалось уже после 1-го введения офатумумаба. У больных с рефрактерным ХЛЛ среднее уменьшение количества В-клеток в крови после 1-го введения составляло 23%, а после 9-го — 92%. У большинства пациентов содержание В-лимфоцитов в крови оставалось низким на протяжении всего курса лечения, а затем постепенно возрастало (однако и через 3 мес после окончания курса терапии офатумумабом среднее количество В-клеток было на 68% меньше, чем до лечения) [33].

Результаты исследований I/II фазы показали высокую эффективность офатумумаба у пациентов с рецидивом или рефрактерным течением ХЛЛ, что послужило основанием для проведения клинических исследований у первичных больных [34–36].

Комбинация офатумумаб + хлорамбуцил (447 больных, III фаза клинических исследований) улучшает ВВП до 22 мес, тогда как у больных, получавших только хлорамбуцил, данный показатель составляет 13 мес.

В исследовании II фазы изучали эффективность офатумумаба в комбинации с FC (O-FC) у первичных больных ХЛЛ [37]. В группу исследования вошел 61 пациент. Участ-

ники получали офатумумаб в дозе 500 мг (группа А) или 1000 мг (группа В) в 1-й день, в комбинации с флударабином (25 мг/м² внутривенно в 1–3-й день) и циклофосфамидом (25 мг/м² внутривенно в 1–3-й день) каждые 4 нед в течение 6 курсов. ПО были достигнуты у 32% больных в группе А и у 50% — в группе В, общая эффективность составила 77 и 73% соответственно. При медиане наблюдения 8 мес медиана ВБП не была достигнута. Данное исследование демонстрирует значительную эффективность офатумумаба в комбинации с флударабином и циклофосфамидом у пациентов с ХЛЛ с вновь установленным диагнозом, и хотя уровень общей эффективности при использовании данной комбинации не был выше по сравнению с историческим контролем, уровень ПО был значительно выше в отличие от такового у больных аналогичной прогностической группы. По результатам данного исследования был сделан вывод о высокой эффективности данной комбинации у первичных больных ХЛЛ группы высокого риска (который определяли по показателю $\beta 2$ -микроглобулина) [37].

Комбинация О-ФС может быть эффективным подходом к лечению ХЛЛ, однако для того чтобы сделать окончательные выводы о месте этого режима в терапии данного заболевания, необходимо получить результаты III фазы клинических исследований.

Таким образом, предварительные результаты исследований показывают, что терапия с применением офатумумаба может быть эффективной опцией для пациентов с ХЛЛ, однако для получения четких рекомендаций о наиболее эффективных комбинациях этого препарата в лечении первичных больных необходимы дальнейшие исследования.

GA101 (обинутузумаб) представляет собой второе поколение анти-CD20-антител. Благодаря изменению Fc-фрагмента антитела с помощью технологии гликоинжиниринга повысилась непосредственная и антителозависимая противоопухолевая цитотоксичность данного моноклонального антитела по сравнению с ритуксимабом [38].

На сегодня получены результаты крупного исследования CLL11, проведенного Немецкой группой по изучению ХЛЛ (Deutsche CLL Studiengruppe — DCLLSG), в котором оценивали эффективность обинутузумаба у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших терапию. В исследование включали пациентов с ХЛЛ пожилого возраста с выраженной сопутствующей патологией (медиана возраста составила 73 года, индекс CIRS — 8; n=589). Больные получали терапию хлорамбуцилом либо в виде монотерапии, либо

в сочетании с ритуксимабом или обинутузумабом. Ритуксимаб вводили в дозе 375 мг/м² в 1-й день 1-го цикла и 500 мг/м² в 1-й день 2–6-го циклов терапии; обинутузумаб — в дозе 1000 мг в 1; 8-й и 15-й дни 1-го цикла и в 1-й день последующих циклов. Анализ эффективности продемонстрировал частоту ОО 30% при монотерапии хлорамбуцилом (Clb), 66% — при его комбинации с ритуксимабом (R-Clb) и 75% — в сочетании с обинутузумабом (G-Clb). При этом частота ПО равнялась 0; 8 и 22% соответственно. Медиана ВБП в группах Clb, R-Clb и G-Clb составила на момент опубликования 10; 15 и 23 мес соответственно.

Наиболее частыми нежелательными явлениями III и IV степеней тяжести при применении GA101 были инфузионные реакции и нейтропения. Частота и тяжесть инфузионных реакций резко снижались после первой инфузии, серьезных инфузионных реакций после первой инфузии не отмечено. Более высокая частота нейтропений в группах R-Clb и G-Clb не ассоциировалась с повышением частоты инфекционных осложнений.

В настоящее время проводится второй этап исследования для сравнения GA101 с ритуксимабом (оба препарата в комбинации с хлорамбуцилом). Для этого в него включено еще 192 пациента, их общее количество составило 781 [39–41].

Велтузумаб — анти-CD20 моноклональное антитело второго поколения. Доклинические исследования продемонстрировали аналогичный, сходный с ритуксимабом антигенсвязывающий эффект велтузумама, но со значительно высшей авидностью связывания. В многоцентровом открытом исследовании I/II фазы исследовали подкожное введение велтузумаба в монорежиме, пациенты были рандомизированы на 2 группы — больные 1-й получали велтузумаб в дозе 80; 160 или 320 мг 1 раз в 2 нед (4 введения), 2-й — 2 введения еженедельно в течение 4 нед (16 введений). Данные исследования продемонстрировали активность как у пациентов, ранее не получавших лечение, так и у больных с рецидивом ХЛЛ; ответ на лечение (ПО и ЧО) регистрировали у 83% больных. Лечение сопровождалось допустимым профилем переносимости (отсутствие гематологической токсичности III–IV степени), также не отмечено иммунных реакций, опухолевого синдрома [42–44].

Новые разработки в терапии ХЛЛ посвящены использованию малых молекул, способных ингибировать ферменты, которые управляют сигнальными путями, пролиферацией и апоптозом лейкозных клеток.

К таким препаратам относятся ибрутиниб (ингибитор тирозинкиназы Брутона, элемент В-клеточного рецептора в сигнальном пути BCR), иделализид (ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы), химерный антиген-рецептор Т-клеток.

Несмотря на относительно недавнее существование **ибрутиниба**, уже накоплены некоторые данные о его эффективности как в монорежиме, так и в комбинации. Опубликованы результаты применения данного противоопухолевого агента у пациентов с первичным ХЛЛ, рефрактерным к терапии, а также у первичных больных группы высокого риска. Среди первичных пациентов уровень ОО составил 71% (10% — ПО и 61% — ЧО). Лечение сопровождалось умеренной токсичностью (в большинстве случаев — гематологической I–II степени) [45, 46].

В исследовании II фазы изучали эффективность и переносимость ибрутиниба в комбинации с ритуксимабом. Уровень ОО достиг 85%. Отмечено, что пик снижения лимфоцитоза наступал раньше, чем в случае применения ибрутиниба в монорежиме. Переносимость комбинации также оказалась удовлетворительной. Лишь в отдельных случаях зарегистрирована токсичность III–IV степени [45].

Также заслуживают внимания данные о применении ибрутиниба в комбинации с офатумумабом. 27 пациентов с рефрактерным течением ХЛЛ (включая 3 с синдромом Рихтера) были вовлечены в исследование. У всех больных был зафиксирован ответ на терапию. ОО составил 100%. Интересно, что 2 из 3 пациентов с трансформацией Рихтера достигли ЧО [47].

В июле 2013 г. в журнале «New England Journal» опубликованы результаты совместного исследования Центра всестороннего изучения рака Государственного университета Огайо (Ohio State University Comprehensive Cancer Center), Онкологической больницы Артура Джеймса (Arthur G. James Cancer Hospital), Научно-исследовательского института Ричарда Солова (Richard J. Solove Research Institute) и Онкологического центра Андерсона (MD Anderson Cancer Center). Исследованиями показано, что ибрутиниб повышает уровень безрецидивной выживаемости и может быть эффективным и безопасным препаратом для таргетной терапии даже для леченных прежде пациентов с рецидивом ХЛЛ. Результаты фазы Ib/II исследования показали 26-месячную ВБП у 75%, при этом ОВ составила 83% [48].

Иделализид в сочетании с ритуксимабом продемонстрировал свою эффективность в лечении первичных пациентов с ХЛЛ. Уровень ОО составил 97% (19% пациентов достигли ПО,

78% — ЧО) у 64 пациентов, которые не получали терапию ранее, но нуждались в ее проведении на момент включения в исследование. 2-летняя ВБП составила 93% [49].

Иделализиб в комбинации с ритуксимабом и бендамустином показал высокую активность при лечении рефрактерных и рецидивных больных с ХЛЛ. Уровень ОО при использовании этих комбинаций составил 78% для комбинации иделализиб + ритуксимаб и 82% — для комбинации иделализиб + бендамустин [50].

Проведено рандомизированное исследование, в котором сравнивали эффективность **облимерсена** в комбинации с флударабином/циклофосфамидом (OBL-FC; 120 пациентов) и схемы FC (121 больной) у лиц с рефрактерным/рецидивирующим течением ХЛЛ. ПО был значительно выше в группе OBL-FC, чем в группе FC (17% vs 7%; $p=0,25$). Среди пациентов с ПО длительность ремиссии в группе OBL-FC была выше, чем в группе FC (медиана не была достигнута; 36 мес vs 22 мес; $p=0,03$). У флударабинчувствительных пациентов показатель выживаемости был лучше, а уровень ПО — в 4 раза выше (25% vs 6%). Уровень ОО в обеих группах отличался незначительно (41 и 45% соответственно) [51].

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

Согласно рекомендациям EBMT 2007 (European Group for Blood and Marrow Transplantation), к группе высокого риска относят пациентов, которые не ответили на терапию с применением флударабина или у которых развился рецидив на данную терапию в течение 12 мес по ее окончании, или же тех больных, у которых развился рецидив в течение 24 мес после достижения ответа на терапию с использованием пуриновых аналогов или применением аутологичной трансплантации. Согласно данным рекомендациям, пациенты этой группы должны рассматриваться как потенциальные кандидаты на проведение аллогенной трансплантации [52].

В 2012 г. T. Zenz и соавторы предложили относить к группе высокого риска безотносительно аллогенной трансплантации пациентов с немутированным статусом тяжелых цепей иммуноглобулина, делецией 11-й хромосомы, высоким уровнем бета-2-микроглобулина [53].

Кроме этого, авторы выделили группу ХЛЛ очень высокого риска: пациенты с ХЛЛ, рефрактерные к флударабину, лица, у которых развился рецидив в срок ранее чем через 24 мес после применения схемы FCR

(или FCR-подобных), наличие TP53-делеции/мутации [53].

Таким образом, больные ХЛЛ с наличием делеции или мутации TP53 относятся к самой неблагоприятной категории больных. Их лечение ассоциировано с плохими результатами при использовании стандартной терапии, то есть возможности терапии данной группы больных очень ограничены. Эффективным подходом для этой категории может быть использование моноклонального антитела анти-CD52 — алемтузумаба, кортикостероидов в высоких дозах, их комбинации, брентуксимаб-содержащих режимов, трансплантации стволовых клеток в качестве консолидации терапии первой линии.

Впервые данные об эффективном применении алемтузумаба в первой линии терапии у пациентов с ХЛЛ были представлены в 1996 г. [54]. Результаты II фазы исследования были опубликованы в 2002 г. [55].

Алемтузумаб в монорежиме применяли в качестве терапии 1-й линии (41 пациент получал препарат подожно 3 раза в неделю на протяжении 18 нед). 38 больных ответили на терапию, ОО составил 87% (76–98%): 19% достигли ПО и 68% — ЧО. Согласно данным исследования, у 95% пациентов по истечении 21 дня лечения отсутствовали патологические лимфоциты в периферической крови, а у 65% зафиксирован ПО или ЧО в костном мозгу по завершении полного курса терапии. В целом лечение сопровождалось умеренной токсичностью. Нейтропению отмечали у $1/3$ пациентов, у 10% — реактивацию цитомегаловирусной инфекции. Транзиторные кожные реакции в месте инъекции зафиксированы у 90% больных.

Позднее группой P. Hillmen и соавторами были представлены результаты международного проспективного рандомизированного контролируемого исследования ($n=297$), в котором проводили сравнение эффективности терапии алемтузумабом (30 мг внутривенно 3 раза в неделю в течение 12 нед) или хлорамбуцилом (40 мг/м² *per os* каждые 28 дней, максимальное количество курсов — 12) в 1-й линии терапии [56]. Уровень ОО составил 83% в группе алемтузумаба и 55% — в группе хлорамбуцила. ПО достигал 24% в 1-й группе и всего 2% — во 2-й. МРБ-отрицательный (МРБ — минимальная резидуальная болезнь) статус был достигнут у 11 из 36 ПО в группе алемтузумаба и ни у одного пациента — в группе хлорамбуцила. Времени до следующей терапии также было больше при применении алемтузумаба (23,3 мес) по сравнению с группой хлорамбуцила (14,7 мес). Важен тот

факт, что преимущество было особенно существенным у пациентов с выявленными цитогенетическими аномалиями [57]. У 82% (231 пациент) из 282 обследованных выявлены цитогенетические нарушения, включая делецию 11q (19%), делецию 17p (7%), трисомию 12 (14%). У пациентов с делецией 17p, получавших лечение алемтузумабом, ВБП составила 10,7 мес, в то время как в группе хлорамбуцила у пациентов с таким же цитогенетическим статусом — 2,2 мес. Уровень ОО в обеих группах составил 64 и 20% соответственно. У пациентов с делецией 11q уровень ОО составил 87% среди тех, у которых применяли алемтузумаб, и 29% — у получавших хлорамбуцил. Однако разницы показателя ВБП не отмечено. Подобным образом пациенты с трисомией 12-й хромосомы в группе алемтузумаба демонстрировали лучшую ВБП (18,3 vs 12,9 мес). Уровень ОО был практически одинаковым (83 и 80%). Эти данные показывают преимущества алемтузумаба у пациентов группы высокого риска относительно ответа на терапию. Показатель ВБП при этом достоверно не повышается, хотя отмечена тенденция к его улучшению у пациентов с делецией 17p.

Известно, что при ХЛЛ наличие делеции/мутации ассоциируется с неблагоприятным исходом лечения и нечувствительностью к терапии. В то же время мутация p53 не способствует резистентности к анти-CD52 моноклональному антителу алемтузумабу или метилпреднизолону. В попытке улучшить результаты лечения пациентов с наличием p53-мутации инициировано мультицентровое исследование II фазы для проведения оценки эффективности алемтузумаба в комбинации с метилпреднизолоном.

В исследовании A.R. Pettit изучали эффективность терапии алемтузумабом в дозе 30 мг 3 раза в неделю и метилпреднизолоном в дозе 1 г/м² в 1–5-й день каждые 4 нед у больных с делецией 17-й хромосомы [58].

У 17 первичных пациентов, ранее не получавших лечение, уровень ОО составил 88%, ПО — 36%, медиана ВБП — 18,3 мес и медиана ОВ — 38,9 мес. Гематологическая и ассоциированная с кортикостероидами токсичность III и IV степени зарегистрирована в 67 и 23% случаев соответственно. Инфекционные осложнения III и IV степени развились у 51% всей когорты и у 29% пациентов в возрасте младше 60 лет. В настоящее время комбинация алемтузумаб + метилпреднизолон является наиболее эффективным режимом для терапии индукции у пациентов с делецией TP53. Риск инфекций связан с возрастом, и у молодых пациентов он незначительно выше по сравнению

теми, кто получает ритуксимаб, флударабин и циклофосфамид.

В исследовании K. Fischer (2012), о котором упоминалось ранее, было показано, что комбинация брентуксимаба и ритуксимаба также эффективна при наличии цитогенетических аномалий у больных ХЛЛ. Так, ОО на терапию у пациентов с трисомией 12-й хромосомы составил 100%, делецией 11-й хромосомы — 92,3%, делецией 17-й хромосомы — 44,4% случаев [31].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПРИ ХЛЛ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) занимает важное место в лечении больных ХЛЛ [59].

Однако терапевтический потенциал аллогенной (аллоТГСК) и аутологичной ТГСК (аутоТГСК) отличается, что сказывается на динамике использования этих методов терапии при ХЛЛ. По данным ЕВМТ, за последние 10 лет количество аутоТГСК в Европе постоянно уменьшалось и в 2009 г. не достигало 50 [60]. При этом число выполняемых аллоТГСК стремительно росло. По данным J.R. Passweg и соавторов, в 2010 г. по поводу ХЛЛ их было выполнено 407, что составило 3% всех аллоТГСК в Европе в этом году [61, 62].

АллоТГСК при ХЛЛ обладает высоким излечивающим потенциалом и позволяет добиться длительного контроля над заболеванием у пациентов группы высокого риска по сравнению с терапией пуриновыми аналогами в сочетании с ритуксимабом.

Согласно ЕВМТ CLL Transplant Consensus [60] критериями высокого риска (плохого прогноза) ХЛЛ являются: отсутствие ответа на терапию пуриновыми аналогами или ранний рецидив (ранее 12 мес); рецидив в течение 24 мес после многокомпонентной терапии с использованием пуриновых аналогов или после аутоТГСК; наличие показаний к терапии ХЛЛ у пациентов с делецией р53, делецией 17р13. Таким образом, наиболее важным фактором, влияющим на принятие решения о проведении аллоТГСК при ХЛЛ, является ответ на первичную терапию. При этом проведение аллоТГСК не показано в 1-й линии терапии, за исключением пациентов с перечисленными хромосомными aberrациями. Другим важным прогностическим фактором, определяющим исход аллоТГСК, является статус заболевания перед трансплантацией — результаты значительно хуже у пациентов, не достигших ремиссии [63]. Основным терапевтическим механизмом при аллоТГСК является реакция «трансплантат против лейкемии», что подтверждается снижением частоты рецидивов при наличии ее хронического течения [63].

При длительном периоде наблюдения показано, что при аллоТГСК (в отличие от аутоТГСК) со временем частота рецидивов снижается [64]. При использовании Т-клеточной деплеции риск рецидива после аллоТГСК возрастает.

Стандарты относительно режима кондиционирования на сегодня не приняты. Большая часть результатов, демонстрирующих преимущества аллоТГСК при ХЛЛ, получена из исследований, изучавших эффективность трансплантации при проведении кондиционирования редуцированной интенсивности (КРИ) [65]. Однако КРИ ассоциируется со снижением контроля над заболеванием в сравнении с традиционным миелоаблятивным кондиционированием. Таким образом, выбор типа кондиционирования должен основываться на индивидуальной клинической ситуации. При наличии выраженной сопутствующей патологии преимущество имеет КРИ ввиду меньшей токсичности. С другой стороны, у молодых пациентов с неблагоприятным течением заболевания при хорошем соматическом статусе предпочтение может быть отдано более интенсивному миелоаблятивному режиму кондиционирования.

Риск аллоТГСК при ХЛЛ в общем сопоставим с ТГСК при других гемобластозах и в первую очередь зависит от реакции «трансплантат против хозяина». Токсичность и смертность вследствие аллоТГСК зависит от типа кондиционирования [66]. При КРИ посттрансплантационная смертность, не связанная с рецидивом, составляет от 15 до 25% при 4-летнем наблюдении [67–69].

Оценка эффективности аллоТГСК при ХЛЛ значительно варьирует в разных исследованиях. Сообщается об общей и бессобытийной 5-летней выживаемости в пределах 30–70% после аллоТГСК с КРИ [63, 67–70].

АутоТГСК, проводимая для консолидации первой или второй ремиссии, не демонстрирует существенного преимущества по сравнению со стандартной химиотерапией при ХЛЛ и не является общепризнанным показанием, несмотря на обнадеживающие результаты применения в двух исследованиях [71–73].

Проведено крупное европейское исследование для оценки этой терапевтической опции. Пациенты в первой и второй ремиссии после стандартного лечения симптоматической ХЛЛ были рандомизированы в две ветви: аутоТГСК в качестве консолидации и наблюдения (n=229). В группе аутоТГСК отмечали существенное снижение риска рецидива и удваивание времени до начала терапии ХЛЛ, однако показатели ОВ были критически хуже

в сравнении с группой пациентов, получивших только химиотерапию в стандартных дозах [74]. Более того, при сопоставлении ветви аутоТГСК с ветвью терапии FCR в исследовании GLLSG CLL3 не получено преимуществ во времени до начала терапии [72].

Итак, аутоТГСК не можно рассматривать как стандартную терапевтическую опцию при ХЛЛ. Она может быть показана в отдельных случаях, например при трансформации заболевания в синдром Рихтера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, определяющим подходом к терапии больных на начальных стадиях ХЛЛ является тактика «наблюдай и жди». Показание к началу терапии — наличие активных симптомов болезни.

Терапия больных ХЛЛ определяется группой риска, к которой относится пациент, и общим состоянием больного (fit/unfit). Пациентам молодого возраста без сопутствующих заболеваний рекомендовано режимы ПХТ: FCR, FR, BR.

У пациентов с выраженной сопутствующей патологией терапией выбора является ритуксимаб в сочетании с хлорамбуцилом, бендамустином, кортикостероидами.

Больным с наличием сопутствующей патологии при отсутствии делеции 11q или 17p рекомендовано: ритуксимаб в сочетании с хлорамбуцилом, бендамустином, флударабином, кортикостероидами, монотерапия алемтузумабом. У пациентов с выявленной делецией 11q и наличием сопутствующей патологии проводят химиотерапию ритуксимабом в сочетании с хлорамбуцилом, бендамустином, глюкокортикоидами, режим FCR-light, алемтузумаб.

У пациентов с наличием делеции 17p применяют режимы химиотерапии: FCR, FR, алемтузумаб ± ритуксимаб, пульс-терапию метилпреднизолоном. У лиц с выявленной делецией 11q и отсутствием сопутствующей патологии режимами выбора являются FCR, BR.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gribben J.G., O'Brien S. (2011) Update on Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 29(5):544–50 (doi:10.1200/JCO.2010.32.3865).
2. Knospe W.H., Loeb V., Huguely C.M. (1974) Bi-weekly chlorambucil treatment of CLL. *Cancer*, 33: 555.
3. Rai K.R., Peterson B.L., Appelbaum F.R. et al. (2000) Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 343: 1750–1757.
4. O'Brien S.M., Kantarjian H.M., Cortes J. et al. (2001) Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 19: 1414–1420.
5. Hillmen P. (2007) Fludarabine plus cyclophosphamide combination: a new standard for first-line therapy in chronic lymphocytic leukaemia. *Hematology Meeting Reports*, 1(5): 12–17.
6. Catovsky D., Richards S., Matutes E. et al. (2007) Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF

CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 370(9583): 230–239.

7. Finn I.W., Neuberg D.S., Grever M.R. et al. (2007) Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J. Clin. Oncol.*, 25(7): 793–8.

8. Eichhorst B.F., Busch R., Hopfinger G. et al. (2006) Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 107(3): 885–91.

9. Steurer M., Pall G., Richards S. et al. (2006) Purine antagonists for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3 (DOI: 10.1002/14651858.CD004270).

10. Byrd J.C., Rai K., Peterson B.L. et al. (2005) Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood*, 105(1): 49–53.

11. Schulz H., Klein S.K., Rehwald U. et al. (2002) Phase 2 study of a combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 100: 3115–3120.

12. Byrd J.C., Peterson B.L., Morrison V.A. et al. (2003) Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood*, 101(1): 6–14.

13. Byrd J.C., Peterson B.L., Rai K.R. et al. (2009) Fludarabine followed by alemtuzumab consolidation for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: final report of Cancer and Leukemia Group B study 19901. *Leukemia and Lymphoma*, 50: 1589–96.

14. Eichhorst B.F., Busch R., Stilgenbauer S. et al. (2009) First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 114: 3382–3391.

15. Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. et al. (2005) Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 23(18): 4079–88.

16. Wierda W., O'Brien S., Wen S. et al. (2005) Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 23(18): 4070–8.

17. Tam C.S., O'Brien S., Wierda W. et al. (2008) Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 112(4): 975–80.

18. Keating M.J., Wierda W.G., Tam C.S. et al. (2009) Long term outcome following treatment failure of FCR chemoimmunotherapy as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Drug Discovery*; 114: 2381.

19. Faderl S., Wierda W., O'Brien S. et al. (2010) Fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone plus rituximab (FCM-R) in frontline CLL <70 Years. *Leukemia Research*, 34: 284–8.

20. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. (2010) Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase III trial. *Lancet*, 376: 1164–1174.

21. Fortin M., Steenbakkers K., Hudon C. et al. (2011) The electronic Cumulative Illness Rating Scale: a reliable and valid tool to assess multi-morbidity in primary care. *J. Eval. Clin. Pract.*, 17(6): 1089–1093.

22. Hillmen P., Gribben J.G., Follows G.A. et al. (2010) Rituximab plus chlorambucil in patients with CD20-positive B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL): final response analysis of an open-label phase II study. Program and abstracts of the 2010 ASH Annual Meeting, December 4–7, 2010; Orlando, Florida, U.S.: Abstract 697 (oral).

23. Leoni L.M., Bailey B., Reifert J. et al. (2008) Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin. Cancer Res.*, 14: 309–17.

24. Dennie T.W., Kolesar J.M. (2009) Bendamustine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin. Ther.*, 31 Pt 2: 2290–311.

25. Knauf W.U. et al. (2009) Bendamustine versus chlorambucil in treatment-naïve patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (BCLL): results of an international phase III study. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*; 27(26): 4378–84.

26. Knauf W.U., Lissitchkov T., Aldaoud A. et al. (2010) Bendamustine induces higher remission rates,

prolongs progression free survival as well as time to next treatment, and improves overall survival for patients in complete remission without compromising quality of life when compared to chlorambucil in first line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 116, 2449.

27. NCCN Guidelines 2011.

28. Eichhorst B.F., Busch R., Stilgenbauer S. et al. (2009) First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 114: 3382–3391.

29. Knauf W.U., Lissitchkov T., Aldaoud A. et al. (2012) Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br. J. Haematol.*, 159: 67–77.

30. Fischer K., Cramer P., Stilgenbauer S. et al. (2009) Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood*, 114: 205.

31. Fischer K., Cramer P., Busch R. et al. (2012) Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 30: 3209–3216.

32. Foon K.A., Boyiadzis M., Land S.R. et al. (2009) Chemoimmunotherapy With Low-Dose Fludarabine and Cyclophosphamide and High Dose Rituximab in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 27(4): 498–503.

33. Teeling J.L., French R.R., Cragg M.S. et al. (2004) Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas. *Blood*; 104(6): 1793–800.

34. Wierda W.G., Kipps T.J., Mayer J., Stilgenbauer S. et al. (2010) Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 28(10): 1749–55.

35. Wierda W.G., Padmanabhan S., Chan G.W. et al. (2011) Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase II international study. *Blood*, 118: 5126–9.

36. Coiffier B., Lepage S., Pedersen L.M. et al. (2008) Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood*, 111(3): 1094–100.

37. Wierda W.G., Kipps T.J., Durig J. et al. (2009) Ofatumumab combined with fludarabine and cyclophosphamide (O-FC) shows high activity in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results from a randomized, multicenter, international, two-dose, parallel group, Phase II trial. *Blood*, 114(22): 207.

38. Mössner E., Brünker P., Moser S. et al. (2010) Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*, 115(22): 4393–402.

39. Hallek M., et al. *ICML 2013. Abstract 056 Goede V. et al. EHA 2013:S567.*

40. Goede V., Fischer K., Busch R. et al. (2013) Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia*, 27(5): 1172–4 (doi:10.1038/leu.2012.52).

41. Goede V. #7004. Presented at: ASCO Annual Meeting; May 31–June 4, 2013; Chicago.

42. Cang S., Mukhi N., Wang K., Liu D. (2012) Novel CD20 monoclonal antibodies for lymphoma therapy. *J. Hematol. Oncol.*, 5: 64.

43. Kalaycio O.G.N.M., Elstrom R., Farber C., Horne H. (2012) Monotherapy with Subcutaneous (SC) Injections of Low Doses of Humanized Anti-CD20 Veltuzumab Is Active in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood*, 120.

44. Wu M., Akinleye A., Zhu X. (2013) Novel agents for chronic lymphocytic leukemia. *J. Hematol. Oncol.*, 6: 36 (<http://www.jhoonline.org/content/6/1/36>).

45. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E. et al. (2012) The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor PCI-32765 (P) in treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients (pts): interim results of a phase Ib/II study. *ASCO Meeting Abstracts*, 30 (Suppl 15): 6507.

46. Burger J.A., Keating M.J., Wierda W.G. et al. (2012) The BTK inhibitor ibrutinib (PCI-32765) in combination with rituximab is well tolerated and displays profound activity in high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 120 (21): 187.

47. Coiffier B., Lepage S., Pedersen L.M. et al. (2008) Safety and efficacy of ofatumumab, a fully

human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1–2 study. *Blood*, 111(3): 1094–1100.

48. Byrd J.C., Furman R.R. et al. (2013) Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 369: 32–42.

49. ASCO Post. Idelalisib, Obinutuzumab Show Encouraging Results in CLL Studies. July 10, 2013, Volume 4, Issue 11.

50. Barrientos J.C., Furman R.R., Leonard J. et al. (2013) Update on a phase I study of the selective PI3K6 inhibitor idelalisib (GS-1101) in combination with rituximab and/or bendamustine in patients with relapsed or refractory CLL. *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Abstracts*, 31 (suppl): Abstract 7017.

51. O'Brien S., Moore J.O., Boyd T.E. et al. (2009) 5-Year Survival in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in a Randomized, Phase III Trial of Fludarabine Plus Cyclophosphamide With or Without Oblimersen. *J. Clin. Oncol.*, 27(31): 2008–2012.

52. Dreger P., Corradini P., Kimby E. et al. (2007) Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*, 21(1): 12–17.

53. Zenz T., Gribben J.G., Hallek M. et al. (2012) Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood*, 119: 4101–4107.

54. Osterberg A., Fassas A.S., Anagnosopoulos A. et al. (1996) Humanized CD52 monoclonal antibody Campath-1H as first line treatment in chronic lymphocytic leukemia. *Br. J. Haematol.*, 93: 151–3.

55. Lundin J., Kimby E., Björkholm M. et al. (2002) Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood*, 100(3): 768–73.

56. Hillmen P., Skotnicki A., Robak T. et al. (2006) Preliminary phase III efficacy and safety of alemtuzumab vs chlorambucil as front-line therapy for patients with progressive B-cell chronic lymphocytic leukemia (BCLL). *J. Clin. Oncol.*; 24(Suppl): 339s. Abstract 6511.

57. Robak T., Dmoszynska A., Fetni R. et al. (2006) Incidence of genomic aberrations and associated efficacy from a phase III study alemtuzumab vs. chlorambucil as first line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) *Blood*, 108: 593a. abstract 2092.

58. Pettitt A.R., Jackson R., Carruthers S. et al. (2011) Alemtuzumab in Combination With Methylprednisolone Is a Highly Effective Induction Regimen for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Deletion of TP53: Final Results of the National Cancer Research Institute CLL206 Trial. *J. Clin. Oncol.*, 30: 1647–1655.

59. Ljungman P., Bregni M., Brune M. et al. (2010) Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.*, 45: 219–234.

60. Dreger P., Corradini P., Kimby E. et al. (2007) Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: The EBMT transplant consensus. *Leukemia*; 21: 12–17.

61. Passweg J.R., Baldomero H., Gratwohl A. et al. (2012) The EBMT activity survey: 1990–2010. *Bone Marrow Transplant.*, 47(7): 906–23.

62. Dreger P., Corradini P., Kimby E. et al. (2007) Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: The EBMT transplant consensus. *Leukemia*, 21: 12–17.

63. Sorror M.L., Storer B.E., Brenda M. et al. (2008) Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J. Clin. Oncol.*, 26: 4912–4920.

64. Dreger P., Brand R., Milligan D. et al. (2005) Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: A population-matched analysis. *Leukemia*, 19: 1029–1033.

65. Michallet M., Sobh M., Milligan D. et al. (2010) The impact of HLA matching on long-term transplant outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for CLL: a retrospective study from the EBMT registry. *Leukemia*, 24: 1725–1731.

66. Delgado J., Milligan D.W., Dreger P. et al. (2009) Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: ready for prime time? *Blood*, 114: 2581–2588.

67. Brown J.R., Kim H.T., Li S. et al. (2006) Predictors of Improved Progression-Free Survival After Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation for Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 12: 1056–1064.

68. Dreger P., Döhner H., Ritgen M. et al. (2010) Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic

leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood*, 116(14): 2438–2447.

69. Schetelig J., Thiede C., Bornhauser M. et al. (2003) Evidence of a graft-versus-leukemia effect in chronic lymphocytic leukemia after reduced-intensity conditioning and allogeneic stemcell transplantation: The Cooperative German Transplant Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 21: 2747–2753.

70. Delgado J., Thomson K., Russell N. et al. (2006) Results of alemtuzumab-based reduced-intensity allogeneic transplantation for chronic lymphocytic

leukemia: a British Society of Blood and Marrow Transplantation Study. *Blood*, 107: 1724–1730.

71. Ljungman P., Urbano-Ispizua A., Cavazzana-Calvo M. et al. (2006) Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.*, 37: 439–449.

72. Drager P., Bush R., Stilgenbauer S. et al. (2011) FCR vs autologous stem cell transplantation as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: A comparison of two prospective studies of the GCLLSG [abstract]. *Ann. Oncol.*; in press.

73. Milligan D.W., Fernandes S., Dasgupta R. et al. (2005) Autografting for younger patients with chronic lymphocytic leukaemia is safe and achieves a high percentage of molecular responses. Results of the MRC Pilot Study. *Blood*, 105: 397–404.

74. Michallet M., Dreger P., Sutton L. et al. (2011) Autologous hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: results of European intergroup randomized trial comparing autografting versus observation. *Blood*, 117(5): 1516–1521.

Хронічний лімфолейкоз: нове в лікуванні Підходи до терапії першої лінії та їх еволюція

I.A. Крячок

Національний інститут раку, Київ

Резюме. У цій статті представлено огляд сучасних можливостей та алгоритмів лікування хронічного лімфолейкозу. Проаналізовано підходи до терапії в еволюційному аспекті. Висвітлено рекомендації лікувальної тактики цього захворювання з урахуванням віку, стадії, супутніх захворювань і факторів ризику. Представлено нові можливості в перспективному лікуванні хронічного лімфолейкозу.

Ключові слова: хронічний лімфолейкоз, фактор ризику, хіміотерапія.

Chronic lymphocytic leukemia: new in treatment Approaches to the first-line treatment and their evolution

I.A. Kriachok

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. This article provides an overview of the current capabilities and algorithms for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Approaches to therapy in the evolutionary aspect are analysed. Highlight recommendations treatment policy of the disease with regard to age, stage, comorbidity and risk factors are reported. New opportunities in a perspective treatment of chronic lymphocytic leukemia are presented.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, risk factor, chemotherapy.